

④ 日本国特許庁(J P)

⑩ 特許出願公表

⑨ 公表特許公報(A)

平5-507682

⑥ 公表 平成5年(1993)11月4日

⑧ Int. Cl.⁵
A 61 K 9/70
A 61 L 15/58

識別記号
3 3 3

庁内整理番号
7038-4C
7108-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

A 61 L 15/06

(全 7 頁)

⑪ 発明の名称 経皮投与デバイス用のポリイソブチレン接着剤

⑫ 特 願 平3-508812

⑬ 出 願 平3(1991)4月12日

⑭ 翻訳文提出日 平4(1992)10月14日

⑮ 国際出願 PCT/US91/02518

⑯ 国際公開番号 WO91/16085

⑰ 国際公開日 平3(1991)10月31日

優先権主張 ⑱ 1990年4月16日 ⑲ 米国(US) ⑳ 509,644

㉑ 発 明 者 ワン, カーリー・エス

アメリカ合衆国カリフォルニア州94560, ニューアーク, ノーウィッチ・プレイス 4970

㉒ 出 願 人 アルザ・コーポレーション

アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802, パロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

㉔ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FI, FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 活性物質の経皮投与デバイスに用いるポリイソブチレン(PIB)接着剤混合物。上記混合物は、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にある高分子量(HMW) PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にある低分子量(LMW) PIBをHMW PIB: LMW PIBの比が5:95 ~ 40:60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、油性で非極性の液体活性物質を含み、上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

2. ニコチンの経皮投与デバイスに用いるポリイソブチレン(PIB)接着剤混合物。上記混合物は基本的に、平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMW PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMW PIBをHMW PIB: LMW PIBの比が5:40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、ニコチンを含む、上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

3. 上記HMW PIBの平均分子量が約950,000 - 約1,600,000 の範囲にあり、また上記LMW PIBの平均分子量が約35,000 - 約50,000 の範囲にあるような請求の範囲1または2の混合物。

4. HMW PIB: LMW PIBの比が10:90:90-75の範囲にあるような請求の範囲3の混合物。

5. HMW PIBの平均分子量が約1,200,000 で、上記LMW PIBの平均分子量が約35,000 であるような請求の範囲4の混合物。

6. 上記混合比が10:20:90-80の範囲にあるような請求の範囲1あるいは2の混合物。

7. 上記混合比が10:20:90-80の範囲にあるような請求の範囲3の混合物。

8. 上記混合比が10:20:90-80の範囲にあるような請求の範囲5の混合物。

9. 下記(a-c)を含むような油性で非極性の活性物質投与のための経皮投与デバイスにおいて、

(a) 上記活性物質を含むような貯蔵手段

(b) インライン接着剤

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質濃度調節手段

上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMW PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMW PIBをHMW PIB: LMW PIBの比が5:40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した上記活性物質を含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改良。

10. 下記(a-c)を含むような経皮的ニコチン投与デバイスにおいて、

(a) ニコチンを含む貯蔵手段

(b) インライン接着剤

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質濃度調節手段

上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMW PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMW PIBをHMW PIB: LMW PIBの比が5:40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改良。

11. 活性物質がニコチン、ベンツトロン、セコペリン、デキスセコペリン、アレコリンより成るグループから選択されるような請求の範囲9のデバイス。

12. 上記接着剤がデバイス中の活性物質の50%以上含まないような請求の範囲9、10又は11のデバイス。

13. ニコチンの経皮投与のデバイスにおいて、上記デバイスが下記(a-b)より成り、

(a) 約40重量%までのニコチンを含む部分性ニコチン貯蔵部

(b) 上記ニコチン貯蔵部から皮膚へのニコチンの移動通路に位置する接着剤 上記接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMW PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMW PIBを

BEST AVAILABLE COPY

明 示 書
 経皮投与デバイス用のポリイソブレン接着剤
 技 術 分 野

本発明は薬物の経皮投与系に有用なポリイソブレン (PIB) 接着剤に関するものである。

背 景

皮膚あるいは粘膜を介しての薬物の生物学的活性物質の経皮投与のデバイスについては従来者間に知られている。速度制御膜とインライン接着剤 (薬物の貯蔵コンパートメントから皮膚への通路をつなぐ接着剤) は米国特許3,538,122 ; 3,538,123 ; 3,742,951 ; 3,831,854 ; 4,144,317 ; 4,201,211 ; および4,379,454 に開示されている。部分飽和経皮デバイスについては米国特許4,379,454 で開示されている。部分飽和経皮デバイスについては米国特許4,379,454 で開示されている。この透過性に制限を与える接着剤層が速度制御の役割を果たしている。インライン接着剤を経皮投与デバイスに用いる場合には投与されるべき物質に対する適当な透過性をもつことが必要であり、速度制御膜と組合わせて用いる場合には、当該薬剤に対して接着剤層は速度制御膜よりも高い透過性をもつことが求められる。

低分子量および高分子量ポリイソブレン (PIB) の混合物は自蒸発性では接着剤として知られているが、これは多くの薬剤に対して比較的低透過性がない。その結果として、従来の方法によるインライン PIB 接着剤は、適当なサイズをもった投与系からの薬物の治療上有益な速度での移動を可能にするため十分な透過性を保証するような流動性 (ミネラルオイル: MO) あるいはポリブレンなどの可塑剤を通常含んでいる。

従来の技術で用いられている代表的な薬剤は分子量 1, 2 M (120万) の PIB ; 分子量 35 K (35,000) の PIB ; および MO を約 1 : 1, 125 : 2 の割合で混合したものである。このような薬剤では高分子量 (HMW) PIB が接着剤として、低分子量 (LMW) PIB が粘着付与剤として、流動性が接着剤成分の薬剤への透過性を高める可塑化剤として働く。

経皮システムの成分に可溶性で、時間とともに接着層からこれらの材料への移動が生ずるであろう。接着剤中からの可塑化性をもつ流動性の損失は接着剤物質の物理的な性質を変え、接着剤の働きに悪影響を及ぼしうる。

従々の発明によれば、その共存のもとに伝統的な PIB 接着剤を可塑化し、ソルベート化し、あるいはその接着性を失わせるようなある種の物質は、事実上粘着付与剤および可塑化剤を含まない本発明のインライン PIB 接着剤を用いた経皮投与デバイスから投与することができるということが偶然に発見された。

したがって経皮投与デバイスに用いる新しく、有用なインライン接着剤を提供することが本発明の目的である。

また従来のインライン接着剤に類しない極めて高い溶解性をもつ物質の投与に用いられる経皮投与デバイスのための、インライン接着剤を提供することも本発明の目的である。

また事実上可塑化剤および粘着付与剤を含まない PIB 接着剤を提供することも本発明の目的である。

さらに迅速投与ややかに平衡に到達するような経皮投与デバイスのインライン接着剤を提供するのが本発明の目的である。

さらにインライン接着剤として、事実上可塑化剤および粘着付与剤を含まない、高分子量および低分子量 PIB を用いた経皮投与系を提供することも本発明の目的である。

また投与されるべき物質に対する透過性の高い可塑化剤および粘着付与剤を事実上含まなく、また迅速速度制御膜をもつ経皮投与デバイスのインライン接着剤として適切な PIB 接着剤を提供することも本発明の目的である。

また経皮投与デバイスに用いる比較的剥離性で高弾性、または粘性で非弾性の物質の投与に用いることができるインライン接着剤を提供することも本発明の目的である。

発明の簡単な説明

本発明は経皮投与デバイスのインライン接着剤として有用な接着剤を含む。この接着剤は高分子量 (HMW) および低分子量 (LMW) PIB を重量比で約 5 - 40 HMW : 95 - 60 LMW で置換した混合物を含み、可塑化剤および粘着付

HMW PIB : LMW PIB の比が 5 - 40 : 95 - 60 の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改良。

14. 混合比が 10 - 35 : 90 - 75 の範囲にあるような請求の範囲 9, 10 あるいは 13 のデバイス。

15. ニコチン濃度制御手段が高比置換ポリエチレンであるような請求の範囲 10 に従うデバイス。

16. ニコチン貯蔵層が重量で約 5% - 40% のニコチンを含むような請求の範囲 10 に従うデバイス。

17. ニコチン貯蔵層が、ビニルアセテート含量が約 40% のエチレン-ビニルアセテートを重量で約 60% から 98% 含むような請求 10 に従うデバイス。

18. 上記接着剤が重量で約 15% 以上のニコチンを含まないような請求の範囲 10 に従うデバイス。

19. 上記 HMW PIB が平均分子量約 1,200,000 をもち上記 LMW PIB が平均分子量約 35,000 をもつような請求の範囲 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17 あるいは 18 のデバイス。

20. 上記混合比が 10 - 20 : 90 - 80 であるような請求の範囲 9, 10 あるいは 13 のデバイス。

医用接着剤の接着性を高めるために粘着付与剤を用いることも知られている。例えばオーストラリア特許出願 A 11-A-57457/86 は、ニトログリセリン投与のための高分子量および低分子量の PIB と樹脂状粘着付与剤より成る流動性を含む自己接着性のマトリックスについて開示している。このような粘着付与剤はしばしば、天然樹脂あるいは組成の特定でない樹脂製品である。流動性粘着付与剤もパッチ毎に異なる組成が異なり、時に皮膚に対して刺激を与えたり悪化したりする成分を予想外に含むことがある。

従来の技術による多くの医薬的に許容される経皮接着剤は、接着剤に対する溶解性の高めて高い活性物質の経皮的投与には効率が低かった。当該物質の接着層への溶解性が高い場合には、時間とともにデバイスが平衡に達するにつれて、かなりの量の当該物質が速度制御膜を通過して貯蔵部から接着剤層に移行する。移行はこの物質の接着剤層中の熱力学的活性と貯蔵部中の熱力学的活性とが等しくなるまで続く。この結果として接着剤層中の大量の活性物質が制御膜による制御なしに皮膚に対して与えられることになり、この場合制御膜は貯蔵部に残っている物質に対してだけしか効力をあらわさない。高濃度の活性物質の皮膚との直接の接触は刺激を与えあるいは活性物質のプラズマ中の初級濃度のレベルを望ましくない高さにまで高めることになる。

従来の技術による多くの医薬的に許容される経皮接着剤は可塑化したり、ソルベート化したり、またはその接着性を失わせるような物質との組合せによって効力を失う。たとえばニコチン、ペンツトロピン、セコペリン、デキスセコペリンおよびアレコリンなどのとくに粘性で非弾性の成分は経皮パッチの接着性を失わせ、投与系の早すぎる剥離を引き起こす。本発明の範囲に含まれる、米国特許 4,597,961 および 4,639,174 で示された内容は、ニコチンが貯蔵部に存在するような経皮的ニコチン投与デバイスを開示している。米国特許 4,597,961 のデバイスはこのタイプの問題を回避するために両辺接着を用いている。同一出願人に譲渡された米国特許出願番号 07/206,348 (1988年 6月14日出願) で開示されている内容は本発明の範囲に含まれているが、これはこの問題に対処するために部分飽和貯蔵部を用いた経皮的ニコチン投与デバイスについて記述している。

流動性はエチレンビニルアセテート (EVA) コポリマーなどのよく用いられ

と剤を實質上含まない。使用に際しては、この接着剤は貯蔵部における活性物質の濃度と平衡に達した濃度に増強した活性物質を含むことになる。

この接着剤は従来のインライン接着剤をソルベート化し、可塑化し、または接着効果に影響を与えないような活性物質の投与のための速度投与デバイスの成分として特に有用である。

重量の塗布を含む発明の開示

本発明の接着剤は速度投与デバイスのインライン接着剤である。即ち、投与系によって投与される活性物質は皮膚表面に達する前に接着剤層を通過する。その最も広い適用形態は、本発明の接着剤を、通常薬剤不透過性の、また保護の役割を果たす蓋打ちをもった接着剤に分散させた活性物質の薄層を含む、モノリシック (monolithic) 速度投与デバイス中に用いるものである。この具体化例では、接着剤層は貯蔵部および接着剤としての働きをもつ。

本発明の接着剤はまた、本発明の範囲に含まれる米国特許4,265,532で示されているような速度制御接着剤としても用いることができる。即ち、薬剤貯蔵部を被覆した接着剤は速度制御手段を制御し、またデバイスを皮膚上に固定する。

しかし、本発明の接着剤の特性は、一般に接着剤層、投与されるべき活性物質および接着剤と貯蔵部の間に位置する速度制御手段を含む貯蔵部、そして薬剤不透過性の蓋打ち層を含んでいるような、速度制御速度投与デバイスのインライン接着剤として本接着剤を特に有用なものとする。本デバイスの保存中は制御可能なライナーで接着剤層を覆い、使用前これを剥が取ることが望ましい。速度投与デバイスを含む装置に対し、予め定められた投与時間適用する。この時間は投与されるべき活性物質と、治療の条件に依存するが数時間から一週間及び、

ここで用いられている「活性物質」とは、デバイスによって与えられ、有益な結果を生み出すような有益な物質あるいは化合物をさす。これは医薬品、有機および無機薬品、ホルモン、栄養物、ビタミン、補助食品および他の動物または人間に利益をもたらす物質を含む。本発明の接着剤を用いて、一つのデバイスから一つ以上の活性物質を与えることができる。また「活性物質」という言葉を用了ときにそれは二つまたはそれ以上のそのような物質の使用を妨げるものではないことを理解するべきである。

過剰量とならないように調整される。皮膚の投与部位を適やかに塗布するために、用いる薬剤を大量に用いる必要はない限りは、この量を適宜に選び、接着剤の量が多くなりすぎないように、デバイス中の全活性物質量の約15%以下に抑えることが望ましいが、これはとくに速度制御装置とデバイスでは留意すべき点である。

本発明の接着剤を用いた速度投与デバイスはモノリシックあるいは速度制御接着剤のタイプとなるであろうが、薬剤貯蔵部とインライン接着剤の間に速度制御手段を含んだ速度制御装置タイプであることが望ましい。速度制御手段は皮膚に投与されるべき活性物質のフラックスを制御する働きをもち、速度制御エレメントは投与されるべき活性物質に対して接着剤層よりも低い透過性をもつ。速度投与系と共に用いる適当な材料は、特許出願0.5.5.8.07/206,546および本発明の範囲に含まれる米国特許3,797,494 および4,031,894 に示されている。

このような速度投与デバイスの貯蔵部は、マトリックス中に分散した、一層あるいはそれ以上の投与されるべき活性物質を含む。貯蔵部のマトリックスの材料として適当なものは、これに属するものではないが天然または合成ゴム、あるいは他のポリマー材、石油性ゼリーまたは水性ゼリーなどである。投与されるべき活性物質がニコチンである場合には、望ましい貯蔵部のポリマーマトリックスは、米国特許4,144,317 に示されているようなエチレン-ビニルアセネート (EVA) コポリマー、できればビニルアセネートの含量が約28から60重量パーセントであるようなものから作ることが望ましい。速度投与デバイスの他の具体化例は当業者間には知られており、これらもまたここで述べられている接着剤を用いて適切に使用することができる。例えば、その内容が本発明の範囲に含まれる米国特許3,598,123 および4,593,580 で示されている速度投与デバイスについても、本発明で開示された接着剤の適用を考えることができる。

多くの活性物質のPIBを通過する透過は可塑化剤が存在しない場合には比較的に遅く、このために従来の方法によるインラインPIB接着剤は効率的あるいはポリブテンのような可塑化剤を含んでいた。ある種の活性物質、とりわけ薬理活性で液体であるような油性で非極性の物質は、本発明の可塑化剤を含まない接着剤を介して、貯蔵である程度の透過性をもつことを数々は見出した。この様な活

性物質は、従来の技術による典型的なPIB接着剤に高い溶解性をもち、したがって接触する使用濃度の活性物質によって接着性が劣化するが、本発明の非可塑化PIB接着剤には比較的に低い溶解性を示す。その結果、平衡に達した点での接着剤層に存在する活性物質の濃度は、従来の技術によるPIB接着剤に見出される濃度よりも大巾に減少する。上に述べたような油性の活性物質と共に用いた場合には、この物質による溶解が大巾に低下し、本発明の接着剤の物理的性質と接着特性が維持される。望ましい性質をもつ油性で非極性の活性物質として、以下に示されるものではないが、ニコチン、ベンズトロン、セコペリン、デキセセコペリンおよびアレコリンなどがあげられる。

蓋打ち層は皮膚とは反対側にある貯蔵部の表面からの活性物質の漏出を防ぎ、必要な場合には投与系への物理的支持を提供する。蓋打ち層は活性物質に対し非透過性であるか、もしくは実質的に透過性がない。これは柔軟性があってもなくてもよい。適当な材料は当業者にはよく知られており、以下に属するものではないが、ポリエチレンテトラフタレート、種々のナイロン、ポリプロピレン、金属改質ポリエステルフィルム、ポリビニルデントクロライド、アルミホイル等がある。

当業者に周知のように、製造時、速度投与デバイスにリリースライナーを接着させることができる。このリリースライナーはこの速度投与デバイスを皮膚に適用する前に取り除く。

望ましい具体化例では、速度投与デバイスはニコチンを含んだ未飽和の貯蔵部とともに本発明のPIB接着剤を用いる。

以下の実施例は発明の開示のためのものであり、本発明の範囲をこの例に限って解釈することがあってはならない。この分野に精通した技術者は、本発明の内容にかんがみて実施例のさまざまな変法や類似の方法を容易に考へうるであろう。とくに明かりがない限りすべての比およびパーセンテージは重量に基づいており、すべての濃度は質量で表されている。

ここで言う「高分子量ポリブテン」(HMWP)とはポリブテンの組成が平均分子量が約450,000 から約2,100,000 の間、望ましくは約900,000 から約1,600,000 であるものをさす。

ここで言う「低分子量ポリブテン」(LMWP)とはポリブテンの分子量が約1,900 から450,000 の間に、望ましくは25,000から55,000の間に

あるものをさす。

本発明の接着剤の組成はHMWおよびLMWPを重量比(HMW:PIB:LMWP)で約5-40:95-80であり、望ましくは約10-25:90-75の範囲に属する望ましいのは約10-20:90-80の範囲である。特定の活性物質に対して互逆の接着条件を与えるようなHMWPとLMWPの割合は、投与されるべき活性物質の種類と濃度によって異なる。速度投与系が皮膚に接触した際に生じる刺激やアレルギー反応を最小にするために、この混合物の接着剤に属する他の成分は最小限に抑えるか、あるいは全く含まないようにするのが望ましい。しかし、可塑化剤および接着剤以外の当業者間によく知られた染料、色素、不活性光増強剤、安定化剤、コロイド状シリコングリセロールのような硬化剤など、必要に応じて用いることはである。

接着剤層の厚さは速度調節膜と結合させて用いる場合1mm(0.0254mm)から約15mm(0.381mm)の間である。接着剤層の組成と厚さは、この接着剤層が速度調節膜にくらべて投与されるべき活性物質の透過に対して大さすぎる透

性物質は、従来の技術による典型的なPIB接着剤に高い溶解性をもち、したがって接触する使用濃度の活性物質によって接着性が劣化するが、本発明の非可塑化PIB接着剤には比較的に低い溶解性を示す。その結果、平衡に達した点での接着剤層に存在する活性物質の濃度は、従来の技術によるPIB接着剤に見出される濃度よりも大巾に減少する。上に述べたような油性の活性物質と共に用いた場合には、この物質による溶解が大巾に低下し、本発明の接着剤の物理的性質と接着特性が維持される。望ましい性質をもつ油性で非極性の活性物質として、以下に示されるものではないが、ニコチン、ベンズトロン、セコペリン、デキセセコペリンおよびアレコリンなどがあげられる。

蓋打ち層は皮膚とは反対側にある貯蔵部の表面からの活性物質の漏出を防ぎ、必要な場合には投与系への物理的支持を提供する。蓋打ち層は活性物質に対し非透過性であるか、もしくは実質的に透過性がない。これは柔軟性があってもなくてもよい。適当な材料は当業者にはよく知られており、以下に属するものではないが、ポリエチレンテトラフタレート、種々のナイロン、ポリプロピレン、金属改質ポリエステルフィルム、ポリビニルデントクロライド、アルミホイル等がある。

当業者に周知のように、製造時、速度投与デバイスにリリースライナーを接着させることができる。このリリースライナーはこの速度投与デバイスを皮膚に適用する前に取り除く。

望ましい具体化例では、速度投与デバイスはニコチンを含んだ未飽和の貯蔵部とともに本発明のPIB接着剤を用いる。

以下の実施例は発明の開示のためのものであり、本発明の範囲をこの例に限って解釈することがあってはならない。この分野に精通した技術者は、本発明の内容にかんがみて実施例のさまざまな変法や類似の方法を容易に考へうるであろう。とくに明かりがない限りすべての比およびパーセンテージは重量に基づいており、すべての濃度は質量で表されている。

実施例 1

本発明に従うPIB接着剤を以下のようにして調製した。

原料A: 分子量35K(35,000)のPIB(LMW)と分子量1.2M(120万)のPIB(HMW)を重量比でHMWP:PIB:LMWP=25:175で

特表平5-507682 (4)

混ぜ、完全に混合する。

製剤B：分子量35K (35,000) のPIB (LMW) と分子量1.2M (120万) のPIB (HMW) を重量比でHMWPIB：LMWPIB=20：80に混ぜ完全に混合する。

製剤C：分子量35K (35,000) のPIB (LMW) と分子量1.2M (120万) のPIB (HMW) を重量比でHMWPIB：LMWPIB=15：85に混ぜ完全に混合する。

製剤D：分子量35K (35,000) のPIB (LMW) と分子量1.2M (120万) のPIB (HMW) を重量比でHMWPIB：LMWPIB=10：90に混ぜ完全に混合する。

実施例 2

部分飽和性皮膜投与系は、50%のEVA (40%VA) 中の40%ニコチン塩基の飽和溶液を非透過性の着色アルミニウム改質ポリマー基打ち材 (Radpar™) に挟んだもの、および厚さ0.05mmの高比重ポリエチレン (HDPE) 適度制膜を含む厚さ0.13mmの薬剤貯蔵フィルムを押し出し成形して製造した。この三層膜構造は、ソノロカーボンジアクリレート/ポリエチレンテレンテレート (SM1022) より作られた0.076mmの軟膜可能なリースライナーの上にα-ヘプタンで溶媒成形した。実施例1の製剤B-Dの投与剤と積層化し、平衡に達させた。すべてのサンプルはすぐれた浸透性を示し、*in vitro* (試験管内) での24時間内の平均の水への浸透速度は37℃でそれぞれ60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ および72 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ であった。

実施例 3

実施例2の操作を製剤Aの投与剤を用いた。薬剤貯蔵部として70重量%のEVA-40と30重量%のニコチン塩基を置き換えて繰り返した。平衡に達した点での投与剤中のニコチンの重量パーセントは約11%であった。

実施例2の操作を製剤Bの投与剤および上記の70/30のEVA-40-ニコチン貯蔵部を用いて繰り返した。平衡到達時の投与剤中のニコチン重量パーセントは11%であった。

実施例2の操作を製剤Bの投与剤およびEVA-40中のニコチン塩基を20

%, 30%, 40%含む組成をもつ貯蔵部を用いて繰り返した。平衡到達時のPIB投与剤中のニコチンの重量パーセントは以下の如くであった。20%ニコチン貯蔵デバイスでは8%, 30%ニコチン貯蔵デバイスでは10%, 40%ニコチン貯蔵デバイスでは14%。

実施例 4

実施例2および3の操作を、HDPE膜の代わりに2mil (0.0508mm) の低比重ポリエチレン (LDPE) 膜を、ペンツトロピン投与のための膜皮投与デバイスとするためにニコチン貯蔵部の代わりに10%ペンツトロピンおよび90%EVA-40を用いて繰り返した。

該デバイスの*in vitro* (試験管内) での水への浸透速度は37℃で約5-15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ となり、またすぐれた浸透性を示すであろう。

実施例 5

実施例2および3の操作を、セコベリンの投与のための膜皮投与デバイスとするために、ニコチン貯蔵部の代わりに15%のセコベリンおよび85%EVA-40を用いて繰り返した。このデバイスの*in vitro* (試験管内) での水への浸透速度は37℃で約5-15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ となり、すぐれた浸透性を示すであろう。

実施例 6

実施例2および3の操作を、ニコチン貯蔵部の代わりに15%デキスセコベリンおよび85%EVA-40を用いて、デキスセコベリンの投与のための膜皮投与デバイスとして繰り返した。このデバイスの*in vitro* (試験管内) での水への浸透速度は37℃で約5-15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ となり、すぐれた浸透性を示すであろう。

実施例 7

実施例2および3の操作を、ニコチン貯蔵部の代わりに40%アレコリンおよび60%EVA-40を用いてアレコリンの投与のための膜皮投与デバイスとして繰り返した。このデバイスの*in vitro* (試験管内) での水への浸透速度は約50-100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ hr}$ となり、すぐれた浸透性を示すであろう。

本発明を一定の投与デバイスに即して記述したが、本分野に精通した技術者には変更、修飾、置換などが可能なことは明かであろう。これらの変更、修飾およ

要 約 書

高分子量および低分子量ポリイソブレンをHMWPIB：LMWPIBの比が約5-40：95-80の範囲になるように混合した混合物を含む、可塑化剤および粘着付与剤を含まないような、膜皮投与デバイスに有用なインライン投与剤が開示された。この投与剤はニコチン、ペンツトロピン、セコベリン、デキスセコベリン、およびアレコリンのような活性で非活性の活性物質の投与のための膜皮投与デバイスの成分として特別に有用である。

び置換などは我々の発明の範囲から逸脱することなしに可能であり、それにかか
る唯一の制限は以下の請求の範囲である。

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の8)

平成 4年10月14日

特許庁長官 麻生 敬 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US91/02516

2. 発明の名称

経皮投与デバイス用のポリイソブチレン接着剤

3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802,
パロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950

名 称 アルザ・コーポレーション

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206区
電 話 3270-8841-8848
氏 名 (2770) 井理士 渡 橋 恭 三

5. 補正書の提出日

平成 3年11月 8日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



一成分及び

(II) ニコチン、

前記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス、

11. 活性物質がニコチン、ベンツトロンピン、セコベリン、デキスセコベリン、アレコリンより成るグループから選択されるような請求の範囲9のデバイス、

12. 上記接着剤がデバイス中の活性物質の50%以上含まないような請求の範囲9、10又は11のデバイス、

13. ニコチンの経皮投与デバイスにおいて、上記デバイスが下記(a-b)より成り、

(a) 約40重量%までのニコチンを含む部分飽和ニコチン貯蔵部

(b) 上記ニコチン貯蔵部から皮膚へのニコチンの移動速度に位置する接着剤
上記接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改良、

14. 混合比が10-25:90-75の範囲にあるような請求の範囲9、10あるいは13のデバイス、

15. その比が10-20:90-80である請求の範囲9、10又は13のデバイス、

16. ニコチン放出速度制御手段が高比重ポリエチレンであるような請求の範囲10に使うデバイス、

17. ニコチン貯蔵部が重量で約5%-40%のニコチンを含むような請求の範囲15に使うデバイス、

18. ニコチン貯蔵部が、ビニルアセテート含量が約40%のエチレン-ビニルアセテートを重量で約50%から95%含むような請求10に使うデバイス、

特表平5-507682(5)

6. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲1あるいは2の混合物、

7. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲3の混合物、

8. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲5の混合物、

9. 下記(a-c)を含むような活性で非極性の活性物質投与のための経皮投与デバイスにおいて、

(a) 上記活性物質を含むような貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) 前記活性物質、

前記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス、

10. 下記(a-c)を含む経皮投与デバイスにおいて、

(a) ニコチンを含む貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約1,600,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にある、ポリマー

19. 上記接着剤が重量で約15%以下のニコチンを含む請求の範囲15に使うデバイス、

20. 上記HMWPIBが平均分子量約1,200,000 ともち上記LMWPIBが平均分子量約35,000をもつような請求の範囲9、10、11、13、16あるいは18のデバイス、

補正書の翻訳文提出書
(特許法第184条の8)

平成 4年10月14日

特許庁長官 麻生 誠 殿

1. 特許出願の表示

PCT/US91/02516

2. 発明の名称

絶皮役とデバイス用のポリイソブチレン接着剤

3. 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802,
パロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950

名 称 アルザ・コーポレーション

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル 206区
電 話 3270-6641~6646
氏 名 (2770) 井田士 豊 換 弟

5. 補正書の提出日

平成 4年 1月 3日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通



9. 下記(a-c)を含むような油性で非極性の活性物質投与のための絶皮役とデバイスにおいて、

(a) 上記活性物質を含むような貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約2,100,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) 前記活性物質、

前記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス。

10. 下記(a-c)を含む絶皮役とデバイスにおいて、

(a) ニコチンを含む貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約2,100,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5-40:90-60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) ニコチン、

前記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス。

11. 活性物質がニコチン、ベンツトロピン、セコペリン、デキスコペリン、アレコリンより成るグループから選択されるような請求の範囲9のデバイス。

請求の範囲

1. 活性物質の絶皮役とデバイスに用いるポリイソブチレン (PIB) 接着剤混合物。上記混合物は、基本的に平均分子量が約450,000 - 約2,100,000 の範囲にある高分子量 (HMW) PIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にある低分子量 (LMW) PIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5:95~40:60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、油性で非極性の液体活性物質を含み、上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

2. ニコチンの絶皮役とデバイスに用いるポリイソブチレン (PIB) 接着剤混合物。上記混合物は基本的に、平均分子量が約450,000 - 約2,100,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、ニコチンを含み、上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

3. 上記HMWPIBの平均分子量が約90,000 - 約1,600,000 の範囲にあり、また上記LMWPIBの平均分子量が約35,000 - 約50,000 の範囲にあるような請求の範囲1または2の混合物。

4. HMWPIB:LMWPIBの比が10-25:90-75の範囲にあるような請求の範囲3の混合物。

5. HMWPIBの平均分子量が約1,200,000 で、上記LMWPIBの平均分子量が約35,000であるような請求の範囲4の混合物。

6. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲1あるいは2の混合物。

7. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲3の混合物。

8. 上記混合比が10-20:90-80の範囲にあるような請求の範囲5の混合物。

12. 上記接着剤がデバイス中の活性物質の50%以上含まないような請求の範囲9、10又は11のデバイス。

13. ニコチンの絶皮役とデバイスにおいて、上記デバイスが下記(a-b)より成り、

(a) 約40重量%までのニコチンを含む部分塗布とニコチン貯蔵部

(b) 上記ニコチン貯蔵部から皮膚へのニコチンの移動速度に位置する接着剤。上記接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000 - 約2,100,000 の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000 - 約450,000 の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5-40:95-60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改良。

14. 混合比が10-25:90-75の範囲にあるような請求の範囲9、10あるいは13のデバイス。

15. その比は10-20:90-80である請求の範囲9、10又は13のデバイス。

16. ニコチン放出速度制御手段が高比重ポリエチレンであるような請求の範囲10に使うデバイス。

17. ニコチン貯蔵部が重量で約5%-40%のニコチンを含むような請求の範囲15に使うデバイス。

18. 上記接着剤が重量で約15%以下のニコチンを含む請求の範囲15に使うデバイス。

19. 上記HMWPIBが平均分子量約1,200,000 をもち上記LMWPIBが平均分子量約35,000をもちような請求の範囲9、10、11、13、16あるいは18のデバイス。

特表平5-507682 (7)

特許調査報告

PCT/US 91/02516

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
Inventor: J. L. L. A 61 L 16/44 A 61 E 9/70	
2. FIELD OF SEARCH	
3. SUMMARY OF THE INVENTION	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
5. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
6. CLAIMS	
7. REFERENCES	
8. OTHER INFORMATION	

特許調査報告

US 9102516
SA 47270

The search has been carried out in the patent documents listed in the corresponding international search report. The documents are to be reported in the European Patent Office (EPO) for its review. The European Patent Office (EPO) is to report for each patentable matter on a search report for the purpose of examination.

Patent document classified in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
EP-A- 0374980	27-04-90	CA-A- 3006511	23-06-90
EP-A- 0204948	17-11-84	DE-A- 3318707	27-11-86
		AU-A- 539612	18-10-89
		AP-A- 5745785	27-11-89
		CA-A- 1257606	20-04-90
		JP-A- 61571219	01-12-88
		US-A- 4776890	11-10-88

For other details about this search, see Official Journal of the European Patent Office, No. 02516

第1頁の続き

⑥発明者 オズボーン、ジェームズ・エル

⑦発明者 ハント、ジェームズ・エイ

⑧発明者 ネルソン、メリンダ・ケイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94043, マウンテン・ビュー, ト
ンブソン・コート 2365

アメリカ合衆国カリフォルニア州94536, フレモント, アルトラ・
ブレイス 531

アメリカ合衆国カリフォルニア州94087, サニーヴェイル, ホーレ
ンベック・ロード 1127

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成10年(1998)9月8日

【公表番号】特表平5-507682

【公表日】平成5年(1993)11月4日

【年通号数】

【出願番号】特願平3-508812

【国際特許分類第6版】

A61K 9/70 333

【F1】

A61K 9/70 333

手 続 補 正 書

平成10年 1 月 5 日

特 許 庁 長 官 京 井 秀 光 殿



1. 事件の表示

平成3年特許願第508812号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 アルザ・コーポレーション

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビル206号
電話(3270)-6641~6

氏 名 (3970) 弁護士 社 本 一 夫



4. 補正対象発明名

請求の範囲

明 細 書

5. 補正対象項目名

請求の範囲

明 細 書

6. 補正の内容

明 細 書 の 通 り

特 許 庁

10.1.6



特表平5-507682

(附紙)

(1) 請求の範囲を次のように訂正する。

「1. 活性物質の経皮投与デバイスに用いるポリイソブチレン (PIB) 接着剤混合物であり、上記混合物は、基本的に平均分子量が約450,000~約2,100,000の範囲にある高分子量 (HMW) PIBと平均分子量が約1,000~約450,000の範囲にある低分子量 (LMW) PIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5:95~40:60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、油性で非極性の液体活性物質を含み、上記接着剤混合物は実質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない、接着剤混合物。

2. その活性物質がニコチンである請求の範囲1の混合物。

3. 下記(a~c)を含むような油性で非極性の活性物質投与のための経皮投与デバイスにおいて、

(a) 上記活性物質を含むような貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000~約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000~約450,000の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5~40:95~60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) 前記活性物質、

前記接着剤が実質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出層を制御手段

を含む投与デバイス。

4. その活性物質がニコチンである請求の範囲3のデバイス。

5. ニコチンの経皮投与のデバイスにおいて、上記デバイスが下記(a~b)を含む、

(a) 約40重量%までのニコチンを含むゲル状ニコチン貯蔵部

(b) 上記ニコチン貯蔵部から皮膚へのニコチンの移動経路に位置する膜

用、

上記接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5～40:95～80の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないことを特徴とする経皮投与デバイス。』

(2) 明細書第10頁末行の次に下記を導入する。

『本発明の実施態様は次の通りである。』

1. 活性物質の経皮投与デバイスに用いるポリイソブチレン(PIB)接着剤混合物。上記混合物は、基本的に平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にある高分子量(HMW)PIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にある低分子量(LMW)PIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5:95～40:60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、粘性で非毒性の液体活性物質を含み、上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

2. ニコチンの経皮投与デバイスに用いるポリイソブチレン(PIB)接着剤混合物。上記混合物は基本的に、平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5～40:95～60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解した、ニコチンを含む。上記接着剤混合物は實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まない。

3. 上記HMWPIBの平均分子量が約990,000～約1,600,000の範囲にあり、また上記LMWPIBの平均分子量が約35,000～約50,000の範囲にあるような上記1または2の混合物。

4. HMWPIB:LMWPIBの比が10～25:90～75の範囲にある

り、HMWPIB:LMWPIBの比が5～40:90～60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) ニコチン、

上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス。

11. 活性物質がニコチン、ベンツトロピン、セコペリン、デキスセコペリン、アレコリンより成るグループから選択されるような上記9のデバイス。

12. 上記接着剤がデバイス中の活性物質の50%以上含まないような上記9、10又は11のデバイス。

13. ニコチンの経皮投与のデバイスにおいて、上記デバイスが下記(a～b)より成り、

(a) 約40重量%までのニコチンを含む部分無ニコチン貯蔵部

(b) 上記ニコチン貯蔵部から皮膚へのニコチンの移動速度に位置する接着剤、

上記接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にあるLMWPIBをHMWPIB:LMWPIBの比が5～40:95～60の範囲にあるように混合した混合物より成るポリマー成分に溶解したニコチンを含み、上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まないような改

14. 混合比が10～25:90～75の範囲にあるような上記9、10あるいは13のデバイス。

15. その比は10～20:90～80である上記9、10又は13のデバイス。

16. ニコチン放出速度制御手段が高圧ポリエチレンであるような上記10に従うデバイス。

17. ニコチン貯蔵部が重量で約5%～40%のニコチンを含むような15

るような上記3の混合物。

5. HMWPIBの平均分子量が約1,200,000で上記LMWPIBの平均分子量が約35,000であるような上記4の混合物。

6. 上記混合比が10～20:90～80の範囲にあるような上記1あるいは2の混合物。

7. 上記混合比が10～20:90～80の範囲にあるような上記3の混合物。

8. 上記混合比が10～20:90～80の範囲にあるような上記5の混合物。

9. 下記(a～c)を含むような粘性で非毒性の活性物質投与のための経皮投与デバイスにおいて、

(a) 上記活性物質を含むような貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成り、HMWPIB:LMWPIBの比が5～40:95～60の範囲にある、ポリマー成分及び

(ii) 前記活性物質、

上記接着剤が實質的に可塑化剤および粘着付与剤を含まず、

(c) 上記貯蔵手段と上記インライン接着剤の間に位置する活性物質放出速度制御手段

を含む投与デバイス。

10. 下記(a～c)を含む経皮投与デバイスにおいて、

(a) ニコチンを含む貯蔵手段

(b) 下記(i)及び(ii)を含むインライン接着剤

(i) 上記インライン接着剤が、基本的に平均分子量が約450,000～約2,100,000の範囲にあるHMWPIBと平均分子量が約1,000～約450,000の範囲にあるLMWPIBとから本質的に成

に従うデバイス。

18. 上記接着剤が重量で約15%以下のニコチンを含む上記15に従うデバイス。

19. 上記HMWPIBが平均分子量が約1,200,000をもち上記LMWPIBの平均分子量が約35,000をもつような上記9、10、11、13、16あるいは18のデバイス。』

以上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.